



TITLE:

前立腺肥大症に対する漢方製剤:柴
苓湯の有用性の検討 一夜間頻尿症
状の改善効果についての検討一

AUTHOR(S):

杉山, 高秀; 大西, 規夫; 尾上, 正浩; 栗田, 孝

CITATION:

杉山, 高秀 ...[et al]. 前立腺肥大症に対する漢方製剤:柴苓湯の有用性の
検討 一夜間頻尿症状の改善効果についての検討一. 泌尿器科紀要 2002,
48(6): 343-346

ISSUE DATE:

2002-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114773>

RIGHT:

前立腺肥大症に対する漢方製剤：柴苓湯の有用性の検討

—夜間頻尿症状の改善効果についての検討—

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

杉山 高秀，大西 規夫，尾上 正浩，栗田 孝

KAMPO PREPARATIONS FOR PROSTATIC HYPERPLASIA :
USEFULNESS OF SAIREITO FOR NOCTURIA

Takahide SUGIYAMA, Norio OONISHI, Masahiro ONOE and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kinki University

Prostatic hyperplasia is characterized by major voiding symptoms, and treatment aims principally at improving the quality of life. Nocturnal frequency is a primary symptom that markedly impairs the quality of life. In addition to $\alpha 1$ -receptor blockers and antiandrogen agents, herbal medicines and kampo preparations have also been used, but they have not always proved satisfactory.

In this study, we investigated the effect of a diuretic kampo preparation (Kanebo Saireito Extract Fine Granules) on urine output, and evaluated the efficacy of Saireito (5.4 g/day, bid) in 12 patients (mean age, about 68) with prostatic hyperplasia who had completed basic therapy but still complained of nocturnal frequency.

The following results were obtained. 1) Saireito caused a significant increase of daytime urine output and significantly reduced nocturnal output. 2) It significantly reduced the nocturnal frequency, although that of daytime urination remained unchanged. 3) The drug significantly improved symptoms that existed before treatment. These results suggest that Saireito is effective for nocturia in patients with prostatic hyperplasia.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 343-346, 2002)

Key words: Prostatic hyperplasia, Nocturia, Saireito

緒 言

前立腺肥大症は患者の排尿障害を主症状としており，その治療は患者の QOL の改善に主眼がおかれる．膀胱刺激症状として 2 時間以内の排尿，切迫性，夜間頻尿が IPSS (international prostate symptom score) の質問項目となっており，とりわけ夜間の頻尿症状は QOL を著しく低下させる要因のひとつである．薬物による治療は交感神経 $\alpha 1$ 受容体遮断薬，抗アンドロゲン製剤が一般的で，植物製剤や漢方製剤も使用されており一定の効果を上げてはいるが，夜間頻尿に対し必ずしも満足できるものではない．

そこで今回は，漢方製剤のなかでも利尿作用を有するとされるカネボウ柴苓湯エキス細粒の尿量調節効果¹⁾に着目し，前立腺肥大症の基礎治療を終えて，なお夜間の頻尿症状を訴える患者の夜間頻尿に対する改善効果について検討を行ったので報告する．

対 象 と 方 法

1. 対 象

前立腺肥大症と診断され当院にて治療を受けている外来患者で，前立腺肥大の治療を行っているにもか

わらず，夜間（就寝時）に 3 回以上の頻尿症状を呈する患者を対象とした．

2. 方 法

カネボウ柴苓湯エキス細粒 1 回 2.7g を朝昼の 1 日 2 回投与した．投与期間は 8 週間の連続投与とした．併用薬剤については，排尿に影響を与える可能性のある他の薬剤の追加，変更は行わないこととした．

3. 調査項目

柴苓湯投与前と投与 8 週間後の各々数日間の尿量，排尿回数の平均値を求めるとともに，患者から聴取した夜間頻尿に対する自覚症状の程度を，重度，中等度，軽度，症状なしの 4 段階で判定した．前立腺の重症度判定は排尿障害臨床試験ガイドライン²⁾により判定した．また，尿比重については本剤投与前と投与後 2 時間でスポット尿について測定した．

全般改善度は柴苓湯投与前と投与 8 週間後の夜間排尿回数について，0～1 回に改善したものを著明改善，2～3 回に改善したものを改善，尿回数は減ったもののなおかつ夜間排尿が 3 回以上のものをやや改善，さらに改善がみられなかったものを不変，悪化したものを悪化の 5 段階で評価した．

統計解析には t 検定ならびに Wilcoxon の符号付順

位和検定を用い $P < 0.05$ の時、有意と判定した。

結 果

1 患者背景

対象となった51歳から86歳までの前立腺肥大患者12例の背景を Table 1 に示した。平均年齢は 67.8 ± 10.5 、IPSS の平均は 16.3 ± 8.2 点、QOL のスコア平均は 4.2 ± 0.8 点であった。

また、12症例中10症例において、交感神経 α_1 受容体遮断薬（タムスロシン）が併用されていた。

2. 症状別改善効果

①尿 量

日中尿量 ($n=10$) は、投与前が平均 $1,124.2 \pm 208.2$ ml で、投与8週間後には $1,221.2 \pm 140.9$ ml と投与前に比較し有意な尿量の増加を認めた ($p=$

Table 1. Profile of the patients

	Classification	No. of patients
Age	50-59	2
	60-69	4
	70-79	4
	>80	2
	Mean \pm S.D.	67.8 ± 10.5
Severity of BPH	Mild	8
	Moderate	4
	Severe	0
IPSS	-9	4
	10-19	5
	20-	3
QOL index	1	0
	2	0
	3	3
	4	4
	5	5
Other drugs	+	2
	-	10
Complications	+	4
	-	8

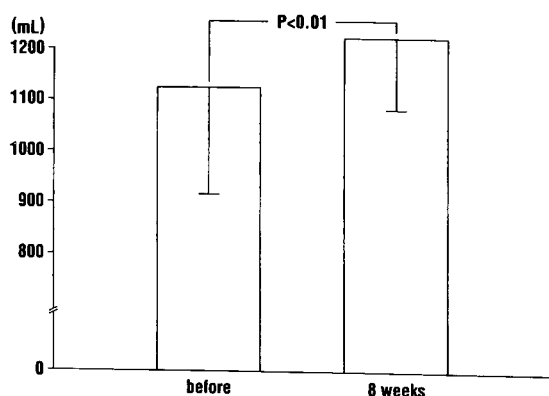


Fig. 1. Changes of daytime urine output.

0.0070) (Fig. 1).

一方、平均睡眠時間として約7.6時間における夜間尿量 ($n=10$) は、投与前が平均 152.4 ± 82.9 ml であったのに対し、投与8週間後は 114.6 ± 60.2 ml と投与前に比較し減少傾向を示した ($p=0.0522$) (Fig. 2).

②排尿回数

日中排尿回数 ($n=10$) は、投与前が平均 7.2 ± 2.1 回で、投与8週間後には 7.0 ± 2.1 回と有意な変化は認められなかった ($p=0.1679$) (Fig. 3).

夜間排尿回数 ($n=10$) は、投与前が平均 4.0 ± 0.8 回で、投与8週間後は 3.1 ± 1.2 回と有意な減少を認めた ($p=0.0038$) (Fig. 4).

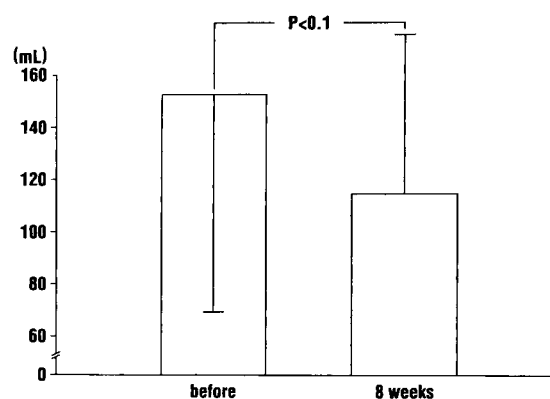


Fig. 2. Changes of nocturnal urine output.

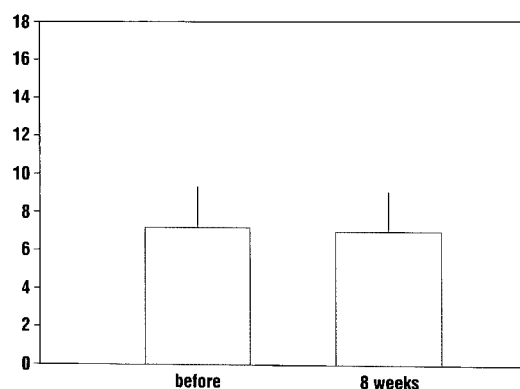


Fig. 3. Changes in the daytime frequency.

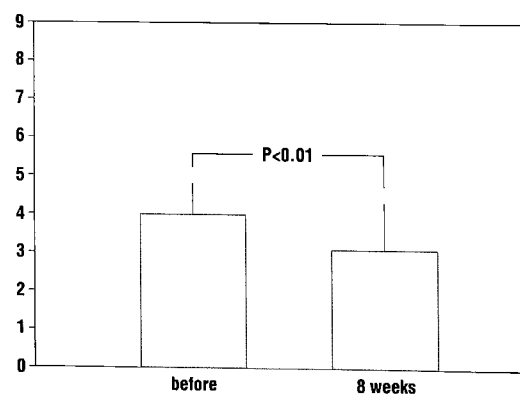


Fig. 4. Changes in the nocturnal frequency.

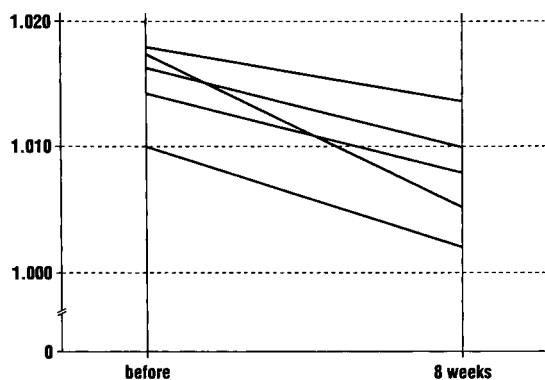


Fig. 5. Specific gravity of the urine before and after treatment.

③尿比重

日中尿比重 ($n=5$) は, 投与前が平均 1.050 ± 0.0032 で, 投与後は 1.0078 ± 0.0046 と投与前と比較し尿比重の有意な低下を認めた ($p=0.0061$) (Fig. 5).

④自覚症状

自覚症状の程度は, 投与前に重度の症状を訴えた症例が2例, 中等度の症状を訴えた症例が10例であったのに対し, 投与4週間後は重度の症状を訴えた症例が1例, 中等度の症状を訴えた症例が5例, 軽度の症状を訴えた症例が6例であった。また, 投与8週間後では, 重度の症状を訴えた症例が2例, 中等度の症状を訴えた症例が3例, 軽度の症状を訴えた症例が6例, 症状が消失した症例が1例であった (Fig. 6)。

投与前と比較し, 投与4週間後 ($p=0.0277$), 8週間後 ($p=0.0277$) で, 有意に自覚症状の改善を認めた。

3. 総合評価

全般改善度では, 著明改善1例, 改善2例, やや改善5例, 不変4例であった。また, 改善率は, 改善以

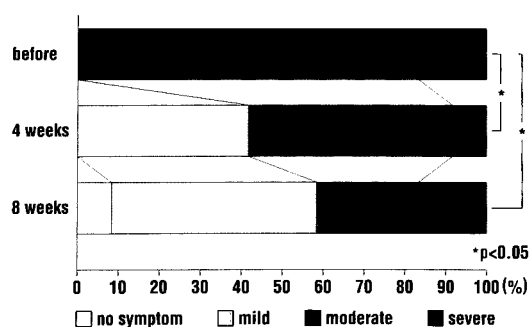


Fig. 6. Changes of subjective symptoms.

Table 2. Overall improvement

Very effective	1
Effective	2
Slightly effective	5
No change	4
Worse	0

上で25%, やや改善を含めると66.7%であった (Table 2)。

試験期間を通じて柴苓湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考 察

高齢者の夜間頻尿では, 抗利尿ホルモンの分泌リズムの障害や腎の尿濃縮力障害による夜間多尿から夜間頻尿となる場合や, 睡眠障害が夜間の排尿習慣を形成し夜間頻尿と自覚される場合がある。昼間と夜間就寝中の排尿回数は別々に評価され, 昼間の頻尿は8回以上を, 夜間頻尿は着床時, 起床時の排尿を除いた就寝中の回数が2回を超えるものそれぞれが頻尿とみなされている²⁾

また60歳以上の健康男女を対象としたアンケート調査³⁾によると, 昼間排尿回数7回以内が男性で87%, 女性で94%, 夜間排尿回数2回以上が男性で55%, 女性で50%という。アンケート調査の結果からも, 頻尿になり易い時間は夜間であることが推察される。

頻尿をきたす要因は多岐にわたるが, 60歳以上の高齢男性で, 頻尿を訴える場合には, まず前立腺肥大を想定するであろう。前立腺肥大症の病態の根本は, 結節形成のために大きくなった前立腺が, その体積で尿道を機械的に閉塞する, またその前立腺が収縮することにより, 尿道を生理学的に閉塞することである。これらの結果としての尿道抵抗の増加に応答し, 頻尿や切迫性尿失禁が出現すると考えられている。従って前立腺肥大症による頻尿や切迫性尿失禁の薬物療法の根本は, 大きくなった前立腺の縮小を図るか, その収縮を阻害することであろう。前者には抗アンドロゲン薬が, 後者には交感神経 $\alpha 1$ 受容体遮断薬が使用される⁴⁾。前立腺肥大症の患者の中には上記の薬剤による基礎的治療を終了しているにもかかわらず, 夜間の頻尿症状を訴えるケースが存在する。それらの患者の多くは夜間の睡眠を阻害されることによる苦痛を訴え, 何らかの治療を必要としているが, 現在, 高齢者の夜間頻尿に対し, 安全で効果的な薬剤はほとんど見当たらない。

今回, 使用した柴苓湯は「世医得効方」に記載された方剤で, 小柴胡湯に五苓散を合方したものであり, 「半表半裏証 (少陽病)」に水分の吸収・排泄障害による下痢や浮腫を伴う状況 (水湿) に用いるとよいとされている。構成は白朮, 茯苓, 柴胡などの12種の生薬から成り, 慢性腎炎に代表される浮腫など水分代謝異常を伴う炎症性の疾患に広く臨床応用されている。松田ら¹⁾によると柴苓湯は furosemide のような利尿薬と異なり, 水負荷状態においては尿量および尿中電解質排泄量を増加させ, 絶水状態においては尿量を減少させる二面性を有する。また中野らは視床下部の

CRH (corticotropin releasing hormone) 分泌を刺激し、その結果 POMC (pro-opiomelanocortin) の遺伝子を介して ACTH 分泌を増加させることにより、内因性ステロイドホルモンの分泌を促すことを報告^{5,6)}している。

今回の試験では、一晩に3回以上の排尿がある夜間頻尿症状を有する前立腺肥大症患者12名を対象としたが、柴苓湯は1日2回の投与で改善以上25%、やや改善以上66.7%の結果が得られた。症例毎に検討してみると、やや改善以上では BPH の重症度で軽症が多く(軽症7例、中等症1例)、IPSS は平均14.5であった一方、不変症例では BPH 重症度で中等度症が多く(軽症1例、中等症3例)、IPSS は平均20と高値が多かったことから、前立腺肥大症患者の夜間頻尿症状に対する柴苓湯の効果は比較的軽症例に高いことが確認された。また、症状毎の検討では、日中尿量を有意に増加させ、夜間尿量、排尿回数ともに有意に減少させた。このことより、高齢者の夜間頻尿がもたらす一番の問題点ともいえる QOL の低下に有意な改善効果が確認された。

日中尿量の増加は本剤の利尿作用によるものと思われるが、日中の排尿回数を増やすことなく尿量を増加させた点は興味深い。すなわち furosemide に代表される従来の利尿薬と異なり本剤は極めて緩やかに生体に作用し、患者が利尿剤を服用したという意識がないまま自然に尿量を増加させていることを示唆している。QOL の改善を主目的とする治療において、患者本来が持つ自然の排尿リズムを損なうことなく排尿を促進することは、臨床上極めて意義深いと思われる。また構成生薬中の柴胡は、漢方では疏肝の働きを有しイライラ感や情緒の不安定を改善するとされている⁷⁾ 今回の試験において患者の精神状態に関する調査は行っていないが、内因性ステロイドホルモンの分泌促進作用と併せて、患者の抗利尿ホルモン分泌や自律神経系に何らかの影響を及ぼした可能性も否定できない。今後、抗利尿ホルモンやアドレナリンなど、柴苓湯のホルモン動態に及ぼす影響についての研究が待たれる。

結 語

前立腺肥大症患者の夜間頻尿症状に対する柴苓湯の有用性を検討した。

① 日中尿量を有意に増加させ、夜間尿量を有意に減少させた。

② 日中排尿回数に変化はなかったが、夜間排尿回数を有意に減少させた。

③ 投与前後を比較して、自覚症状を有意に改善した。

④ 柴苓湯投与によると思われる副作用は認められなかった。

以上の結果から、柴苓湯は前立腺肥大症患者の夜間頻尿症状に対し、有効な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 松田宗人, 蟹田理英, 高瀬英樹, ほか: 柴苓湯の利尿効果. 和漢医薬学雑誌 **10**: 204-209, 1993
- 2) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会: 排尿障害臨床試験ガイドライン (第1版). pp. 24-25, 医学図書出版, 東京, 1997
- 3) 福井準之助: 高齢者尿失禁の疫学. 排尿障害 **3**: 151-157, 1995
- 4) 宮川征男: 高齢者の頻尿 尿失禁の治療. 臨と研 **77**: 137-141, 2000
- 5) 中野頼子, 須田俊宏, 戸沢史子, ほか: 柴苓湯ヒト視床下部-下垂体-副腎系への影響. ホルモンと臨 **41**: 725, 1993
- 6) Nakano Y, Suda T, Tozawa F, et al.: Saireito (a Chinese herbal drug)-stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. Neurosci Lett Suppl **160**: 93-95, 1993
- 7) 芦田正毅, 池尻研治, 伊藤 良, ほか: 柴胡, 中医臨床のための中薬学. 神戸中医学会編. 第1版, pp. 62-63, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1992

(Received on December 12, 2001)
(Accepted on March 13, 2002)